

Zur Lokalisation und Erscheinungsform
der durch Schmerzreiz ausgelösten
Einzelzellaktivität

von
Klaus Dellermann
— aus
Nürnberg

Aus dem Institut für Physiologie und Biokybernetik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. W. D. Keidel

Zur Lokalisation und Erscheinungsform
der durch Schmerzreiz ausgelösten
Einzelzellaktivität

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Klaus Dellermann

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. E. David

Korreferent: Prof. Dr. W.D. Keidel

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.1981

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Methodik	5
Versuchstiere und Versuchsbedingungen	5
Ableiteelektroden	8
Reizeinrichtung	11
Registriereinrichtung	12
Integrationsorte der Schmerzinformation - Anatomie der Ableitungsorte	14
Bemerkungen zur Barbituratnarkose	16
Ergebnisse	18
Diskussion	36
Zusammenfassung	45
Anhang	46
Literaturverzeichnis	49

Einleitung

Die Betrachtungen über die Physiologie und das Wesen der Schmerzperzeption und damit auch zwangsläufig der Schmerzabwehr, weisen seit alters auf die interdisziplinäre Verbindung physiologischer und psychologischer Forschung hin.

Bei kaum einer anderen Sinnesart ist die - in der Regel negativ betonte - emotionale Komponente so sehr beteiligt, wie es beim Schmerzsinne der Fall ist. So ist es vollkommen inadäquat, das (schmerz-) sensible System in seiner Komplexität auf die einfache physische Formel: Reiz - Erregungsbildung - Erregungsleitung - Empfindung zu reduzieren. Erst zusammen mit dem metaphysischen Bereich (3), charakterisiert durch die Begriffe, wie Schmerzerlebnis, Schmerzbewußtsein, Schmerzgestaltung und Schmerzhemmung, läßt sich dieses spezielle sensible System hinreichend beschreiben. Über die reine Perzeption von Reizen hinausgehend, steuern diese Empfindungen die Körpermotorik und wirken auf das vegetative Nervensystem ein. Ein tiefgreifender Wandel des psychischen Befindens kann resultieren. Letztlich hängen die Qualitäten und der Bedeutungsgehalt von sensiblen Funktionen, weitaus mehr als motorische, von subjektiven Voraussetzungen ab, wie Einstellung, Stimmung, Vigilanz, und vor allem von der rein subjektiven Bewertung des Stimulus durch die zugrunde liegende Erfahrung.

Diese Vielfalt des Schmerzerlebens stützt auch die physiologisch-anatomische Tatsache, daß im Säuger-ZNS ein spezifisches Schmerzzentrum nicht lokalisiert

werden kann (21, 46). Dagegen sind jedoch eine Reihe von Strukturen bekannt, die durch eine nozizeptive Affferenz aktiviert werden. Erst deren Interaktionen bedingen die kognitive, affektive, motorische und vegetative Komponente des Schmerzerlebnisses (46).

Ziel der nachfolgend beschriebenen Versuche war es, solche Integrationsorte ausfindig zu machen, an denen reizbezogene Potentialschwankungen eine Modulation der Afferenzen im weitesten Sinne erkennen lassen. So gilt u.a. der Thalamus, der eine der mächtigsten und am weitestgehend differenzierten Kernansammlungen des ZNS darstellt, als eine umfassende Region mit einer diesbezüglichen Relevanz für Sinnesreize. Für fast alle Afferenzen zur Rinde und zu den subkortikalen Kernen fungiert er, von den Anatomen als "Tor des Bewußtseins" bezeichnet, als filternd und verarbeitend wirksames Integrationszentrum.

Als Versuchstiere für die Untersuchung der nozizeptiven Reizantwort im Thalamus erschienen narkotisierte, erwachsene Katzen als geeignet. Es versteht sich natürlich von selbst, daß aufgrund dieser primär festgelegten Versuchskonstellation die "psychische" Komponente (14) und daraus zwangsläufig resultierende Verhaltensmuster außer Betracht bleiben müssen.

An dieser Stelle sind auch für die historische Einordnung der oben umrissenen Fragestellung die Untersuchungen von MAGOUN und McKINLEY, 1942 (25) im Thalamus als frühe, relevante Arbeiten zu nennen. Die elektrophysiologischen Studien an Hautnerven von THUNBERG, 1901 und ZOTTERMANN, 1936 (49) weisen faktisch als "Vorversuche" in diese Richtung. Ebenso liegen Veröffentlichungen

von KERR et al., 1955 (20) über schmerzbedingte Reizantworten im Hirnstamm und im Thalamus neben mehreren Ergebnissen aus neuerer Zeit (4, 6, 8, 15, 23, 29, 32, 37, 44) vor. Erste unveröffentlichte Versuche über durch Schmerzreizung evozierte ⁺) Potentiale wurden 1957 von W. D. KEIDEL und U. D. KEIDEL (17) in Massachusetts durchgeführt. WILSMANN hat dann 1969 unter Fortführung dieser Versuche weitere Resultate erzielt (45).

⁺) Es ist darauf hinzuweisen, daß der Begriff "evoziert" im angloamerikanischen Schrifttum weitaus umfassender, nämlich im etymologischen Sinn von "gezielt hervorgerufen", als im deutschen Sprachgebrauch, der sich nur auf Hirnrindenpotentiale bezieht, und hier auch so interpretiert werden muß, angewandt wird.

Methodik

Versuchstiere und Versuchsbedingungen

Als Versuchstiere dienten ausschließlich erwachsene, weibliche Katzen. Sämtliche Untersuchungen wurden als akute Versuche in Narkose durchgeführt. Die elektrischen Schmerzreize wurden am Zahn gesetzt. Dazu mußte die Katze initial mit Pentobarbital (Nembutal^R, 0,8 ml/kg) narkotisiert werden. Zusätzlich wurden noch 1 bis 1,5 ml Atropin verabreicht, um die parasymphatischen Funktionen zu dämpfen. Nach dem Erreichen des Toleranzstadiums konnten die Reizelektroden in die maxillaren und mandibularen Canini implantiert werden. Damit stand für die Dauer des Versuches eine genügende Anzahl von Reizelektroden zur Verfügung. Zur festen Anbringung der Reizelektroden werden die jeweiligen Zähne mit einem Diamantbohrer bis zur Pulpahöhle aufgebohrt. In dieses Bohrloch wird ein am Ende zu einem Haken geformter Silberdraht eingelegt, und nach Reinigung mit Alkohol und einwandfreier Trocknung mit einer Amalgamfüllung im Zahn fixiert. Alternativ dazu hat sich auch noch die im Folgenden beschriebene Methode zur Anbringung von Reizelektroden bewährt: Hierbei wird der jeweilige Zahn völlig durchbohrt, und durch das entstandene Loch eine Kupferlitze mit entsprechendem Querschnitt gezogen, um den Zahn gewunden und mit dem Anfang der Litze fest verdrillt. Zusätzlich wird in das Bohrloch, dessen Lumen von der Litze fast ausgefüllt wird, handelsübliche EKG-Elektrodencreme eingespritzt. Diese Maßnahme gewährleistet einen optimalen und hinreichend gleichbleibenden elektrischen Übergang am Zahn für die Dauer des Versuches. Durch die fest implantierten Reizelektroden - der Stromfluß erfolgt hierbei durch den Schmelz und nicht über die Oberfläche - ist es gewährleistet, daß entsprechende Reize

standardisiert und vor allem auch reproduzierbar appliziert werden können. Die Vorteile dieser Verfahren gegenüber einer nicht invasiven Anbringung (27), wie sie z.B. beim Menschen erfolgen muß, liegen auf der Hand.

Sind die Reizelektroden auf festen Sitz überprüft, wird anschließend ein löffelförmiger Zahnhalter in der Form der Zahnreihe des Katzenoberkiefers mit Paladur^R (kaltpolymerisierender Zweikomponenten-Kunststoff) gefüllt und bis zum Aushärten etwa drei Minuten auf die zuvor mit Alkohol gereinigte und mit Preßluft getrocknete obere Zahnreihe des Versuchstieres gedrückt. Dieser Zahnhalter kann in die

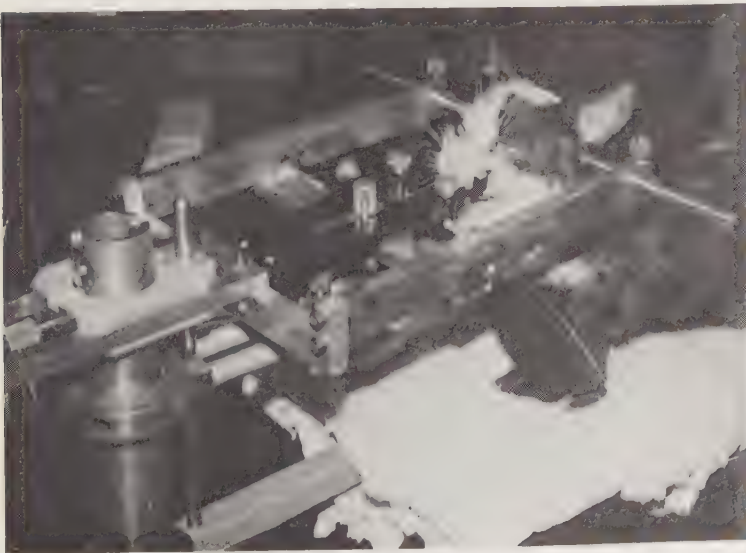


Abb. 1 a: Justierung des Versuchstieres in der stereotaktischen Apparatur mit Orbitaltastern und Ohrstiften. Der Schädel ist bereits rasiert und das Tier kann anschließend operiert werden.

stereotaktische Apparatur (verwendet nach KROHA, 22) eingeschraubt werden. Die Justierung auf die Nullachsen der Raumkoordinaten wird nach den Angaben des stereotaktischen Atlases (26) mittels einer Schublehre mit Orbitalrandtastern und Ohrstiften vorgenommen (Abb. 1 a). Die Nullachsen stellen die Gerade durch die beiden Pori acustici externi und die Sutura sagittalis dar. Anschließend wird über der Sutura sagittalis ein etwa 4 cm x 4 cm großes Stück Fell entfernt, der M. temporalis in der Mitte gespalten und abpräpariert. Über der geplanten Einstichregion der Ableitelektroden wird durch Rinnenbohrung mit einem Diamantbohrer oder einer Fräse ein etwa 4 cm² großes Trepanationsloch in der Schädeldecke



Abb. 1 b: Katze während des Versuches. Am Ober- und Unterkiefer sind die Zahnreizelektroden und in der Mitte der Zahnhalter deutlich zu erkennen.

parasagittal angelegt. Die nun freiliegende Dura wird ypsilonförmig eingeschnitten und an den Rand geklappt. Während der gesamten Versuchsdauer muß dieses Präparat durch Aufträufeln von Paraffinöl vor dem Austrocknen geschützt werden. Danach kann gemäß der Angaben aus dem stereotaktischen Atlas die Thalamusregion eingestellt werden und die Ableitelektrode durch den Mikrovorschub der stereotaktischen Apparatur genau in die entsprechenden Kerne eingestochen werden (Abb. 1 b).

Ableiteelektroden

Zur Ableitung der Reizantworten wurden Wolfram-Mikroelektroden hergestellt. Die Fertigung entspricht der üblichen, bei KALLERT (16) hinreichend beschriebenen Methode. In Abwandlung dazu wurde beim elektrolytischen Anspitzen ein Spitzendurchmesser von etwa 5 μm angestrebt. Zur Isolation hat sich neben einem industriell verwendeten Gießharz (etwa zwölfmalige Lackierung und anschließendes Einbrennen bei 120 °C) auch der handelsübliche Klebstoff UHU^R bewährt. Diese schnelltrocknende, hochvisköse Substanz verfügt über hervorragende Isolations-eigenschaften, hat sich aufgrund ihrer Elastizität im akuten Versuch als unempfindlich gegen Scherkräfte erwiesen und erlaubt eine äußerst schnelle und unter Umständen nur einmalige Isolation von Hand. Auf diese Weise gefertigte Elektroden werden an der Spitze nach Lufttrocknung mit einem Spannungsstoß von maximal 1 kV abisoliert. Ein durch den Ansatz des abpräparierten M. temporalis gezogener Silberdraht fungiert als indifferente Referenzelektrode, gegen die Potentialschwankungen gemessen werden können. Da aber die Impedanz

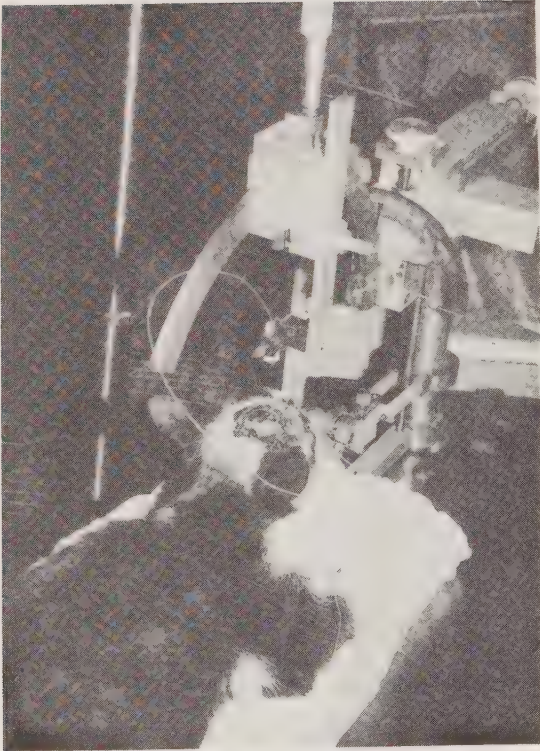


Abb. 1 c:

Versuchstier in der stereotaktischen Apparatur; über dem Operationsfeld ist eine der beschriebenen Mikroelektroden in ihrer Halterung am Mikrovorschub erkennbar.

von Ableiteelektrode und Referenzelektrode mit etwa 3 bis 8 M Ohm bzw. etwa 1 k Ohm sehr asymmetrisch ist, wurde ein kleiner Vorverstärker ⁺⁾ aus Miniatur-

⁺⁾ Dieser Vorverstärker wurde mir freundlicherweise von Herrn Priv. Doz. Dr. med. S. Kallert zur Verfügung gestellt.

bauteilen, der, mit einem Verstärkungsfaktor von etwa 20, in erster Linie als Impedanzwandler für den asymmetrischen Eingang, und in zweiter Linie als Vorverstärker diene. Abb. 2 zeigt den Schaltplan dieses Verstärkers.

$C1-C4$ 5-10 μ

$R1, R2$ 1,5K

$R3$ 2,2K

$R4, R6$ 47K

$R5$ 4,7K

$R7$ 0,5K

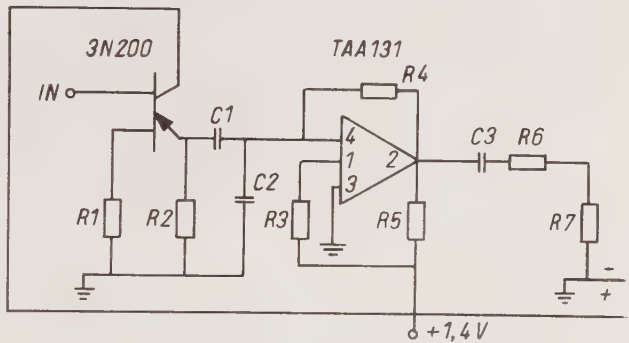


Abb 2: Schaltplan des Vorverstärkers und Impedanzwandlers

Während der Versuche befanden sich die Katzen in einem elektrisch abgeschirmten Raum, und blieben ständig am Oberkiefer im Rahmen der stereotaktischen Apparatur fixiert. (Siehe auch Abb. 1 b und Abb. 1 c)

Reizeinrichtung

Die Reize lieferte ein elektrischer Generator, der Rechteckimpulse erzeugt. An diesem Gerät können die Parameter: Reizfrequenz, Reizdauer und Reizamplitude in weiten Grenzen manipuliert werden. Als eine schließlich brauchbare Konstellation erwiesen sich in Vorversuchen folgende Daten:

Reizdauer:	0,5 ms
Reizfrequenz:	1 Reiz je 3 Sekunden
Reizamplitude:	1,8 V am Reizgerätausgang mit einer Abschwächung von - 20 dB, eingestellt an der Abstufungseinheit.

(Siehe Blockschaltbild Abb. 3)

Diese Parameter wurden während aller Versuche konstant beibehalten, da es aufgrund der Fragestellung der Aufgabe sinnvoll erschien, unter experimentell gleichbleibend günstigen Bedingungen eine vergleichende Darstellung der Reizantworten zu versuchen. Das Problem der Reizabstufung wird an späterer Stelle diskutiert. Da durch die Applikation von Rechteckimpulsen ein Einschleichen des Reizes faktisch nicht stattfindet, erschien eine solche Reizart auch deshalb als sinnvoll.

In diesem Zusammenhang tritt aber noch ein ganz anders gelagertes Problem in den Vordergrund. Der Begriff "Schmerz" beschreibt ja eine typisch humane, subjektive Sensation. - Bei welchen definierbaren Reizen "empfindet" aber ein Versuchstier einen entsprechenden Stimulus in gleicher Weise unlustbetont? Da beim

narkotisierten Versuchstier weder eine Flucht- oder Abwehrbewegung noch eine sonstige Reaktion diesbezüglich gewertet werden kann, erschien es für diese Versuche notwendig, den Reiz soweit abzuschwächen, daß die sonst durch relativ starke Reize direkt ausgelöste unwillkürliche Kontraktion des M. masseter gerade unterbleibt. Da dieses Kriterium für die oben genannten Reizdaten zutrifft, und sich zudem gezeigt hat, daß sich bei dieser Einstellung auch sehr imponierende Reizantworten ableiten lassen, scheint diese Intensität bei der Katze eine verwertbare Schmerzempfindung hervorzurufen. Somit konnten diese Bedingungen als optimiert angesehen werden, und wurden während der gesamten Versuche beibehalten.

Registriereinrichtung

Die mit Mikroelektroden abgeleiteten Aktionspotentiale wurden auf Magnetband eines Vierspur-Tonbandgerätes gespeichert. Da zwischen dem Impedanzwandler und der Magnetaufzeichnung noch eine Verstärkung notwendig ist, wurde das Signal (Eingang) über den Mikrophon-Eingang und somit über die eingebaute Verstärkerkette des Bandgerätes eingespeist. Abb. 3 zeigt einen Überblick über die gesamte Reiz- und Registriereinrichtung.

Wie die Erfahrung gezeigt hat, lassen sich so kurze Rechteckimpulse, wie sie die angewandten Schmerzreize darstellen, nur mangelhaft, bestenfalls durch

ein RC-Glied deformiert, auf ein Magnetband aufnehmen. Aus diesem Grund wurde bei einer Reihe von Versuchen bei der Registrierung der Reizantworten auf eine zusätzlich dargestellte Reizspur verzichtet. An deren Stelle markiert nun der sich stets präzise abbildende Reizeinbruch (in den Kurven durch einen Dreieckspfeil gekennzeichnet) den gesetzten Reiz.

Blockschaltbild der Reiz- u. Registriereinrichtung

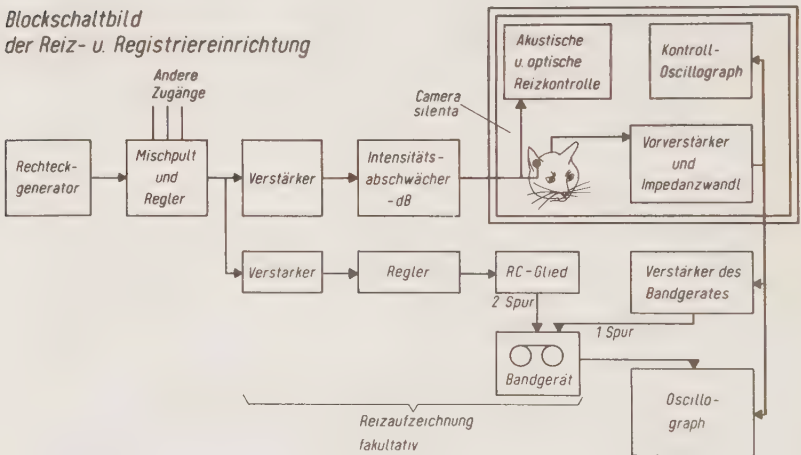


Abb. 3: Übersicht über die Gliederung der Reiz- und Registriereinrichtung.

Integrationsorte der Schmerzinformation - Anatomie der Ableitungsorte

Schmerzinduzierte Zellaktivitäten konnten aus den drei Thalamuskernen, dem Nucleus ventralis posterolateralis (VPL), dem benachbarten Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) und dem Nucleus medialis centralis (Centrum medianum, CM) abgeleitet werden.

In die ventralen Thalamuskern VPL und VPM sind die Vorderseitenstrang-, Trigeminus- und Hinterstrangbahnen verschaltet. Sie weisen eine strenge somatotopische Gliederung auf (12, 37), die sich auch im Kortex wiederfindet. Für die Schmerzempfindung und -leitung relevant sind die in der Substantia alba verlaufenden Vorderseitenstrangbahnen, der Tractus spinothalamicus lateralis (Leitung der Schmerz- und Wärmeperzeption; protopathische Sensibilität) und der Tractus spinothalamicus anterior (Berührungs- und Vibrationssinn) (15, 40). Diese Bahnen, deren Beteiligung an der Schmerzleitung durch Läsionsversuche nachgewiesen werden kann, dienen zur Verschaltung der phylogenetisch älteren Systeme. Die Hinterstrangbahnen werden nach kranial durch den Nervus trigeminus, den in erster Linie sensiblen Nerven des Kopfes schlechthin, fortgesetzt (5). Er ist damit auch mit dem Ramus maxillaris und dem Ramus mandibularis für die Innervation der Zähne verantwortlich. Die Fasern des V. Hirnnerven werden über das Ganglion GASSERI zum Rückenmark und zum Mittelhirn hin verschaltet. Dort ist auch der Tractus nucleothalamicus, der vom sensiblen Trigeminalkern aus dem Mittelhirn zum Kern VPL des Thalamus zieht, lokalisiert. (Vgl. hierzu im Kapitel "Diskussion"

die entsprechenden Vergleiche von Ergebnissen, die in dieser Region durchgeführt wurden.) Die sensiblen Afferenzen der Zähne bestehen aus A Delta 2 - Fasern und dienen somit ausschließlich der Schmerzleitung (5, 37, 43). Solche Fasern sind in Korrespondenz mit den sogenannten C-Fasern auch in der Peripherie für die Schmerzübermittlung von den spezifischen und eigenständigen Nozizeptoren zum ZNS verantwortlich (5, 12, 13, 14, 15, 19, 21, 35, 37, 38, 39, 40, 42, 44, 46, 49). Während die ventralen Kerne zum sogenannten spezifischen Sinnesverarbeitungssystem gezählt werden, wird das Centrum medianum (CM) als unspezifischer Kern angesehen (15).

Um die Präzision der Lokalisation der Ableiteelektroden in den oben aufgeführten Kernen zu überprüfen, wurden die Versuchstiere nach erfolgter Ableitung von Reizantworten aus der stereotaktischen Apparatur gelöst und erneut justiert, um anschließend wieder Zellaktivität abzuleiten. Dieser Vorgang wurde insgesamt mehrmals wiederholt. Durch Vergleich der jeweiligen Aktivitäten und durch Gegenproben in anderen definierten Hirnarealen konnte die Genauigkeit des Elektrodeneinstichs verifiziert werden. (Nähere Darstellung siehe "Anhang")

Die Verbindung vom Thalamus zum Kortex wird durch die Thalamustrahlung sichergestellt, sodaß die Schmerzinformation auch zu den kortikalen Zentren gelangen kann und auch dort nachgewiesen werden kann. Von besonderem Interesse ist hier der im Kapitel "Diskussion" durchgeführte Vergleich der Reiz-Antwort-Latenzzeiten im Thalamus und im Kortex. Die unterschiedlichen Werte in der Größenordnung von einigen hundert bzw. einigen zehn Millisekunden lassen unterschiedliche Bahnsysteme annehmen, und erhärten die Vermutung, daß verschiedene

Regionen des ZNS parallel zur Impulsleitung eine Kopie der entsprechenden Aktivität zur Verarbeitung erhalten (1, 7, 10, 43, 45).

Bemerkungen zur Barbituratnarkose

Eine allgemeine Narkose bleibt auf die Physiologie des ZNS, insbesondere des Thalamus, und somit auch auf die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse der Schmerzversuche nicht ohne Einfluß. Diese Bedingung muß bei deren Interpretation immer zugrunde gelegt werden.

Pentobarbital ^{+) (Nembutal ^R)} gehört der Gruppe der zentral dämpfenden Pharmaka an. Diese Substanz kann im ZNS sowohl eine präsynaptische als auch - zwar erst sehr spät und bei sehr hoher Dosierung - eine postsynaptische Hemmung bewirken. Die Plasmaalbuminbindung beträgt etwa 35 %. Bei einem Blut-pH Wert von 7,4 ist der nicht an Albumin gebundene Teil etwa zur Hälfte ionisiert. Die nicht dissoziierte Fraktion vermag die Blut-Hirnschranke zu durchdringen und sich in den (Nerven-) Zelllipiden anzureichern. Die gute Lipidlöslichkeit von Pentobarbital (natürlich auch im Depot-Körperfett) erklärt auch das Narkoseverhalten der Versuchstiere: Die initiale Injektion hält in ihrer Wirkung nur

^{+) Pharmakologische Angaben nach Forth/Henschler, Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut, Zürich 1977}

kurze Zeit an, da das Barbiturat in die Körperfette abwandert und diese aufsättigt. Die schon nach kurzer Zeit erforderliche nachfolgende Injektion läßt den Plasmaspiegel des Wirkstoffes schnell ansteigen, da nun die Sättigungsgrenze erreicht ist und sich ein Gleichgewicht zwischen freiem und gespeichertem Barbiturat eingestellt hat. - Die Narkose wird tiefer und langdauernder, da nun auch die langsame Rückdiffusion aus den Depot-Lipiden relevant wird. Hier besteht nur mangelhaft eine Möglichkeit, die Narkose zu steuern, zumal die üblich praktizierte i. p. Injektion auch eine unspezifische und träge Applikationsart darstellt.

Dies dürfte im allgemeinen dazu führen, daß das Narkosemittel im Versuchstier im Überschuß vorhanden ist und somit entsprechend dämpfend auf die zentralen Systeme einwirkt. Konkret sind hier graduelle Änderungen der Spontanaktivität oder eventuell eine Unterdrückung kleiner Aktionspotentiale zu erwarten (41), denn nur äußerst geringe Dosen Barbiturats wirken für bestimmte Potentialschwankungen verstärkend auf die Ausprägung aufgrund des Angriffs an der *Formatio reticularis*. (SHIGENAGA und INOKI, 36). Dieses Phänomen konnte allerdings bei der hier gebräuchlichen Dosierung nicht beobachtet werden.

Ergebnisse

Der Durchmesser der Mikroelektroden von 5 bis 10 μ m erlaubt es, die neuronale Aktivität einiger weniger nahe benachbarter Zellen gleichzeitig zu erfassen. Aus dokumentationstechnischen Gründen sind die aufgenommenen Aktionspotentiale Überwiegend in einer gedrängten Form dargestellt; nur für ausgewählte Beispiele wurde die gedehnte Darstellungsweise der Aktionspotentiale vorgezogen. Vor ihrer photographischen Dokumentation wurde bei allen Aufnahmen durch Vor-schalten eines 50-Hz-Filters der unvermeidliche Rest-netzbrumm unterdrückt.

Die Abb. 4 soll, anstelle eines Histogramms, in verschiedenen Zeitdehnungsstufen einerseits den Beweis der Serienmäßigkeit, andererseits die Einzeldarstellung der durch Schmerzreiz induzierten Reizantworten und deren zeitliche Zuordnung erbringen. Wie in allen nachfolgenden Darstellungen ist der jeweilige Reiz mit einem Dreieckspfeil markiert. Sämtliche in Abb. 4 dargestellte Zellaktivitäten sind ausschließlich aus dem Kerngebiet VPL abgeleitet. Da die Kurven 4 a bis 4 d eine fortlaufende Serie darstellen, ist bereits bei oberflächlicher Betrachtung ein ganz spezifisches Charakteristikum des Schmerzsinnns fest-zustellen: Die fehlende Adaptation. Diese Eigenschaft besitzt der Schmerzsinn unter allen Sinnesqualitäten nur mit dem Gleichgewichtssinn gemeinsam (17). Außerdem ließ sich diese Beobachtung noch durch eine Über-längere Zeit fortgesetzte Betrachtung der Reiz-Ant-wortmuster erhärten. Die Abb. 4 e zeigt isoliert einen einzelnen Antwortburst, der sich aus zahlreichen Spikes zusammensetzt - eine Überwiegende Form der

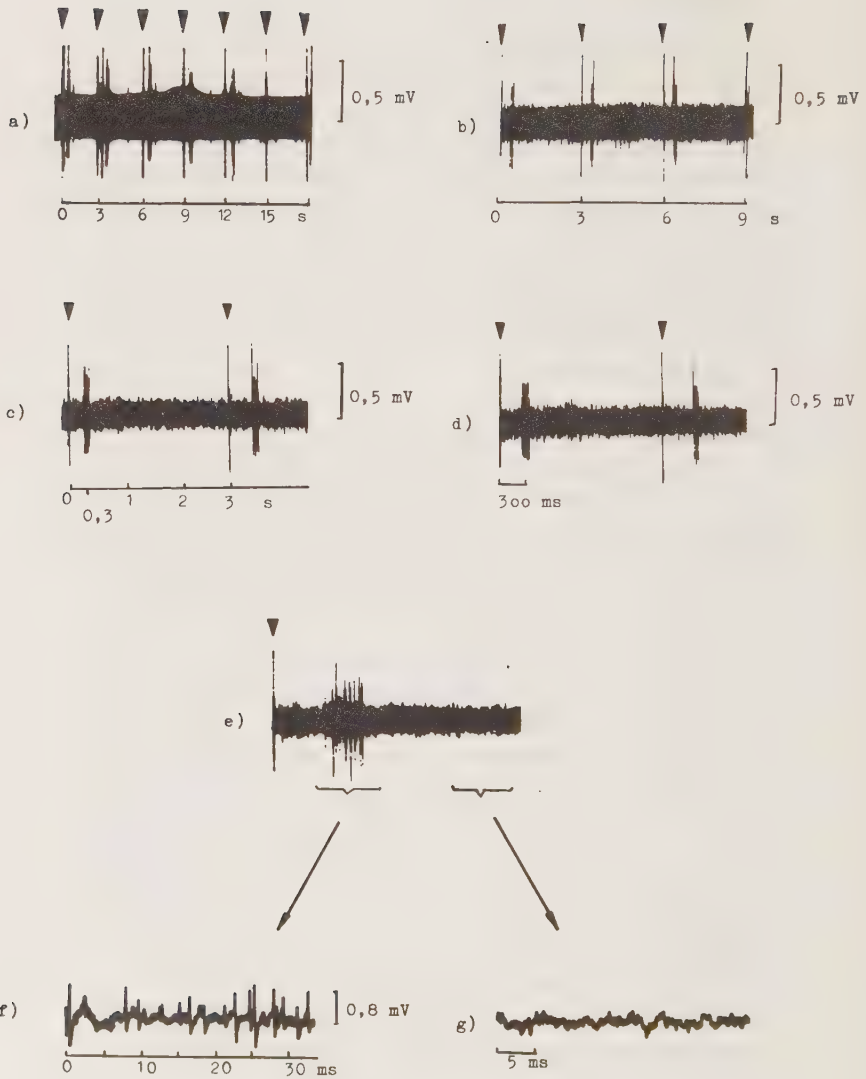


Abb. 4

Abb. 4 : Schmerzantworten in verschiedenen Zeitdehnungsstufen (aus VPL).

Schmerzantworten. Ein Ausschnitt davon kommt in der darauffolgenden Kurve 4 f nochmals stark gedehnt zur Darstellung. Hier werden besonders die für diese Versuche charakteristischen biphasischen Aktionspotentiale evident. Im Vergleich dazu ist ein Part der Kurve nach Abklingen der Aktivität ebenfalls gespreizt aufgeführt. Hier sind dann jeweils, wie auch in den gedrängten Darstellungen zu erkennen, partiell kleine Spikes identifizierbar, die als wenige spontane Entladungen, überlagert von EEG, zu deuten sind.

Das hauptsächlichste Differenzierungsmerkmal der thalamischen Antworten stellen die vielfältigen und recht unterschiedlichen Latenzzeiten, Aktivitäts- und Hemmzonen dar. Hier sollen nun zuerst die Neuronen, welche nach langer Latenzzeit antworten, im Zusammenhang mit den einzelnen untersuchten Kerngebieten beschrieben werden.

Unter den Reizantworten, die sich durch lange Latenzen auszeichnen, konnten in VPL partiell Neuronen ausfindig gemacht werden, deren Aktionspotentiale in der Regel ungefähr nach 100 ms auftraten. Die durchschnittliche Dauer einer so charakterisierten Aktivität beträgt 60 ms bis 100 ms und das Verhältnis des Grundrauschens zur Amplitude der Aktionspotentiale etwa 1 : 3. Die Amplitude, bedingt durch die Konstruktionsart der Mikroelektroden, kann mit $\pm 0,5$ mV je Phase des biphasischen Aktionspotentials registriert werden (Abb. 5). Die Reizkorrelate sind, abgesehen von einer geringen Spontanktivität, die sich in Form von kleinen Spikes über dem Grundrauschen abzeichnet, charakterisiert durch einen abrupten Abbruch der Zellaktivität (Abb. 6), ohne daß eine sukzessive Abnahme der Impulsdichte, wie dies z.B. in der Peripherie der Fall ist, zu verzeichnen wäre.

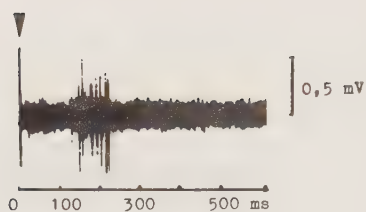


Abb. 5



Abb. 6

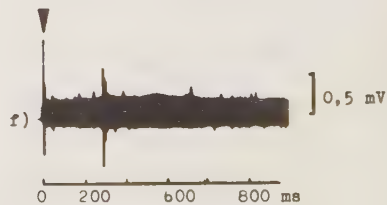
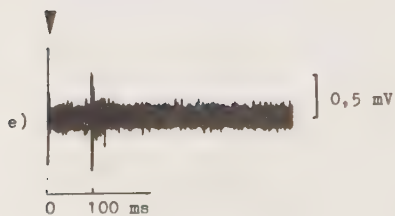
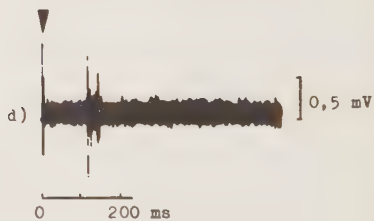
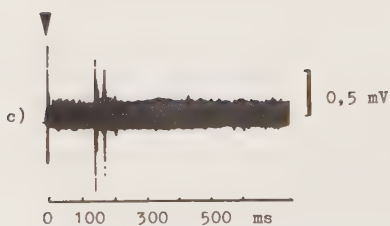
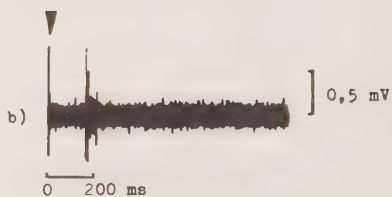
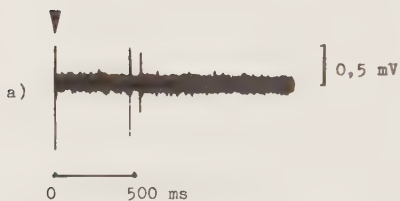


Abb. 7

Abb. 5 und 6: Schmerzinduzierte Aktionspotentiale in
Abhängigkeit vom Reiz (VPL)

Abb. 7: Repräsentative Reizantworten langer Latenz aus VPM.

Die in der medialen Zone von VPM durchgeführten Ableitungen wiesen bei jeweils verschiedenen Neuronen eine bemerkenswerte Konstanz der Latenzzeit im Bereich von 100 ms bis 200 ms auf (Abb. 7 b bis Abb. 7 f). Als eine der wenigen Ausnahmen konnte ein VPM-Neuron lokalisiert werden, das in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Nuclei posteriores mit einer konstanten Latenz von 500 ms feuerte (Abb. 7 a). Dies scheint in der Tat ein Spezifikum der dort lokalisierten Strukturen zu sein, da diese Ableitung in einer Serie zusammen mit den anderen in Abb. 7 abgebildeten Kurven erstellt wurde und daher nicht durch den Umstand der Narkose oder anderer externer Einflüsse erklärt werden kann. Neurone dieser Qualität finden sich sonst vor allem im CM.

Die aus dem Kerngebiet VPM erstellten Kurven imponieren vor allem durch je ein hervortretendes Spikepaar, bei dem die erste Aktion eine größere Amplitude aufweist als die zweite. Exakt diese Differenzierung und die dazwischenliegenden kleineren Spikes lassen den Schluß zu, daß solche Ableitungen als Summenaktionspotentiale verschieden weit auseinanderliegender Neuronen zu verstehen sind. Dies war insofern erwünscht, da hiermit summarisch ganze Neuronengruppen exploriert werden können, die auf Schmerzreizung reagieren. Sie können sich zusammen mit den später (und auch in Abb. 7 f) dargestellten Einzelaktivitäten zu einem Gesamtbild ergänzen.

Im Gegensatz zu diesen Spezifika haben die Reizungen im CM auffallend lange Latenzzeiten erbracht. Werte von 500 ms bis zu 700 ms machen den Hauptanteil aus (Abb. 8 a). Vereinzelt konnten auch Werte bis zu 900 ms registriert werden. Das Neuron mit der dort gefundenen kürzesten

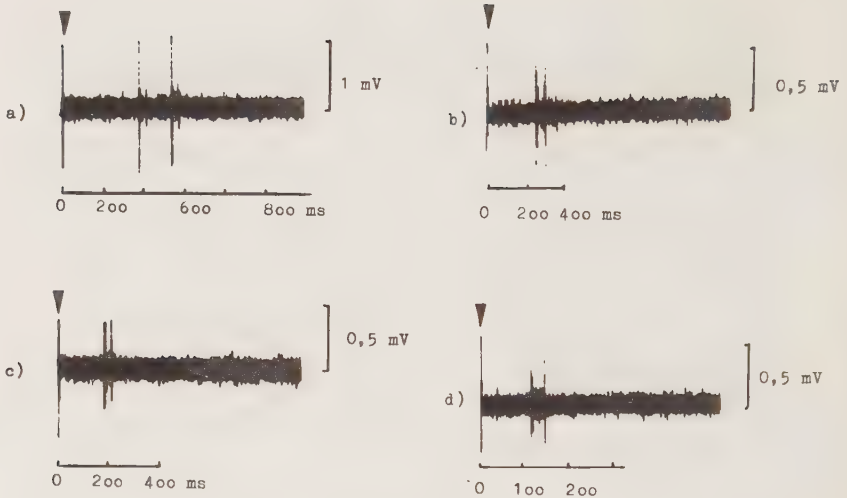


Abb. 8

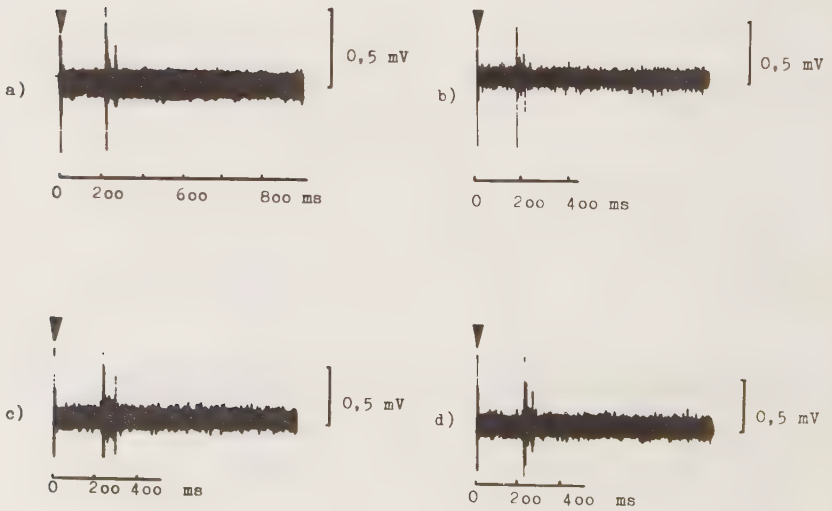


Abb. 9

Latenzzeit antwortete nach etwa 230 ms (Abb. 8 b). Dem gegenübergestellt sind zwei Kurven aus VPL, deren längste Latenzen dieser Serie bei 190 ms (Abb. 8 c) und der durchschnittliche Wert bei etwa 120 ms (Abb. 8 d) liegen. Aus derselben Versuchsreihe aus VPM sind die Abbildungen 9 a bis 9 d repräsentativ ausgewählt, die sich durch einen hohen Grad an Reproduzierbarkeit der Latenz-Antwortkonstellation auszeichnen. Insgesamt betrachtet ist zu bemerken, daß trotz charakteristischer und eindeutiger Unterschiede zwischen den Kerngebieten VPL/VPM und CM die große Streubreite der zur Differenzierung herangezogenen Merkmale die Grenzen verwischen kann. Für die Unterscheidung der Kerngebiete VPL und VPM konnten anhand dieser Untersuchungen keine eindeutigen Kriterien erarbeitet werden. Der Schluß liegt nahe, daß beide Regionen ähnliche, wenn nicht gleiche Aufgaben zu erfüllen haben. Diese Kerngebiete wurden auch in entsprechenden Versuchsreihen auf Unterschiede zwischen kontralateraler und ipsilateraler Zahnreizung geprüft. Es konnte unter den gegebenen Versuchsbedingungen allerdings kein bedeutender unterschiedlicher Effekt beobachtet werden.

Im vornehmlich untersuchten Kerngebiet VPL ist die Wandlerfunktion für Schmerzafferenzen am deutlichsten, und vor allem auch auf vielfältige Weise, zu demonstrieren.

Legende zu S. 23

Abb. 8 a und b: Ableitungen aus CM
Abb. 8 c und d: Ableitungen aus VPL
Abb. 9: Ableitungen aus VPM

- Eine vergleichende Gegenüberstellung von Reizantworten verschiedener Kerngebiete.

Während zur einen Fraktion die knappen Reizantworten mit langer Latenz zählen, tritt hier andererseits auch eine Fraktion von Neuronen auf, die sich durch multiple Aktivitäten auszeichnet. Es ist bemerkenswert, daß mit dem Auftreten dieser multiplen Aktivitäten eine sehr kurze Latenzzeit (im Bereich von einigen wenigen bis etwa 15 ms) überaus stark korreliert. Eine intermediäre Form dieser beiden Gruppen stellt die Kurve in Abb. 11 a dar. Hier sind multiple Bursts kleinerer Amplitude deutlich erkennbar. Die Latenzzeit des "Hauptbursts" liegt dagegen im höheren Bereich. Es ist allerdings nicht mit letzter Sicherheit festzustellen, ob nicht vor dem Bereich der am deutlichsten hervortretenden Aktivität ursprünglich kleine Aktionspotentiale lokalisiert sind. Der Übergang von der unspezifischen Spontanaktivität bis zu den großen Impulsen, die sich eindeutig vom Rauschen abheben, stellt sich fließend dar. Aus diesem Grund ist zum Zweck der Gegenüberstellung zu den Reizantwortmustern ein kleiner Ausschnitt der spontanen Zellaktivität des ungereizten ZNS in zwei Dehnungsstufen den Ableitungen vorangestellt. Er soll nur qualitativen Charakter aufweisen und ist daher unkalibriert aufgenommen und ohne Zeitmarke dargestellt. (Abb. 10). Die Spontanaktivität an sich war unter den gegebenen Versuchsbedingungen auffällig gering.

Recht häufig traten in VPL auch Antwortspikes nach einer Latenz von durchschnittlich weniger als 6 ms auf, um nach einer Dauer von mehreren hundert Millisekunden allmählich abzuklingen (hier in Abb. 11 b bis etwa 400 ms). Sie imponieren z. T. durch eine lose Folge von Impulsen, z. T. durch Bursts, kurz unterbrochen von Phasen geringerer Entladungshäufigkeit von einigen Millisekunden Dauer. Stellvertretend für die präzise umschriebenen Einzelzellantworten nach sehr kurzer Latenz (bis 10 ms)



Abb. 10

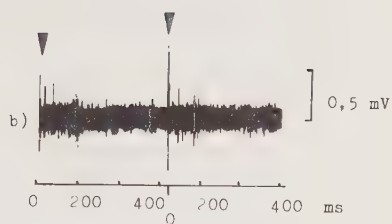
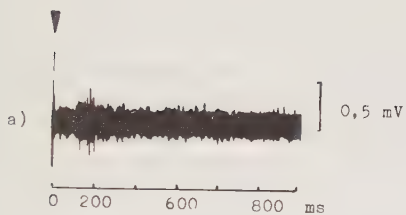


Abb. 11



Abb. 12

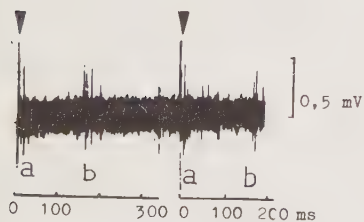


Abb. 13

ist das als Abb. 12 dargestellte Ergebnis aufgezeichnet.

Die oben erwähnte, in der Intensität schwankende Impulsfolge führt bei einer ganzen Reihe von untersuchten Neuronen zu einem auffälligen, immer wieder auftretenden charakteristischen Bild. Was sich in Abb. 11 b noch als Schwankung der Impulsdichte darstellt, wird in Abb. 13 als eindeutige Periodik der Entladungsmuster sichtbar. Die Reizantwort ist in zwei deutlich voneinander abgesetzte Hauptanteile gespalten. Die Gruppe der mit 'a' bezeichneten Spikes tritt nach der üblichen Latenz der Gruppe der schnell antwortenden Neuronen auf (vgl. Abb. 12). Hier schließt sich dann nach einer Zone deutlich verminderter Aktivität die mit 'b' bezeichnete Gruppe von Entladungen an, entsprechend der Latenz der spät antwortenden Neuronen. Dabei fällt die Abteilung 'a' im allgemeinen durch eine etwas im Vergleich zur Abteilung 'b' vermehrte Impulsdichte auf. Anschließend an 'a' und 'b' können noch weitere und weniger deutlich identifizierbare Entladungen - hier etwa nach der Zeitmarke 300 ms - diese charakteristische Periodik fortsetzen. Diese durch die Buchstaben 'a' und 'b' gekennzeichnete Dichotomie konnte in VPL sehr häufig nachgewiesen werden. So ist es sicher richtig, anzunehmen, daß diese Periodik nicht durch die Überlagerung zweier zu verschiedenen Zeitpunkten antwortender Neuronen entstanden ist, sondern eine eigene Spezialität darstellt.

Legende zu S. 26

Abb. 10: Spontanaktivität

Abb. 11: Multiple Bursts

Abb. 12: Reizantwort nach sehr kurzer Latenz

Abb. 13: Periodische Aktivität

Die hier untersuchten Neuronen beziehen sich ausschließlich auf den Kern VPL.

Die einzelnen Aktionspotentiale bilden sich hier präzise ab. Da es sich hierbei um ein interessantes Phänomen handelt, dessen Kausalität in der nachfolgenden Diskussion erläutert werden soll, wurden die Antworten anderer Neuronen gleicher Eigenschaft, abweichend von der üblichen Oszillographenaufzeichnung, durch Schreiberkurven dokumentiert. Diese Methode erlaubt es, über weit längere Strecken als die Breite des Oszillographenbildschirmes die neuronale Aktivität nach einem Reiz in gedehnter Form darzustellen. Allerdings leidet hierbei etwas die Qualität der Aufzeichnung, da der Schreiber nur über eine begrenzte Amplitude und einen begrenzten Frequenzgang verfügt. Abb. 14 a bis 14 c demonstrieren nochmals deutlich dieses Phänomen der Zweiteilung. Die erste Aktivitätszone schließt sich dem Reizeinbruch praktisch "ohne" Latenz an. Erste und zweite Zone sind hier durch eine Zwischenphase von ca 500 ms getrennt. In Kurve 14 d hält diese Zwischenphase allerdings nur knappe 60 ms an. Die Grundaktivität und das Rauschen sind hier extrem gering.

Um die abgeleiteten Aktionspotentiale in ihrer Form, ihrem Aussehen und ihrer Konstellation zueinander darzulegen, sind Abb. 15 und 16 als zusätzliche Ausschnittvergrößerungen der Aktionspotentiale durch den Oszillographen aus den jeweiligen Aktivitätsphasen herausgehoben. (Die Abb. 16 a stellt die Fortsetzung der Abb. 15 a dar.)

Im Unterschied zu allen bisher beschriebenen Ergebnissen konnte schließlich noch eine zusätzliche Art von Neuronen in VPL identifiziert werden, die auf den gesetzten Reiz initial mit einer Hemmung ihrer prä-



Abb. 14

Abb. 14 : Neuronale Aktivität in zwei voneinander abgesetzten Phasen (VPL).

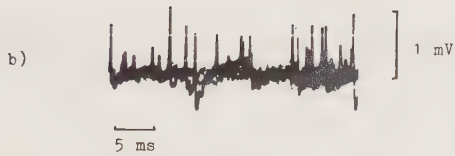
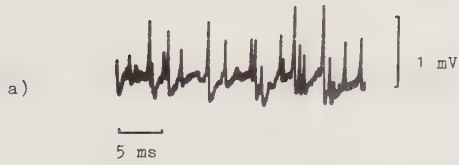


Abb. 15

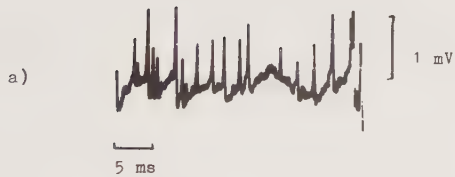


Abb. 16

Abb. 15 und 16: Ausgewählte und gedehnt dargestellte Aktivitäten aus VPL-Neuronen.

stimulären Aktivität reagiert.

In Synopsis mit Abb. 17 und Abb. 18 als Vergleichskurven mit den bisherigen Ergebnissen ist die Abb. 19 zu betrachten. Hier ist, was vielleicht auch für Abb. 18 b zu vermuten wäre, eine deutliche Hemmzone 'h' von etwa 60 ms Dauer nach der Reizmarke zu erkennen. Anschließend treten zwei Aktivitätsphasen 'a' und 'b' in der üblichen Formation, wie oben charakterisiert, auf.

Dieses Hemmungsphänomen unmittelbar nach dem Reizeinbruch wird auch in der Abb. 20 a sehr ausdrücklich evident: Auf die Reizung erfolgt augenblicklich eine Hemmung der Entladungen für knapp 300 ms. Ihr spezielles Erscheinungsbild hat die Kurve durch eine zusätzliche Filterung mit einer Niederfrequenz-Bandsperre erhalten. Mit der Abb. 20 b ist wieder ein vergrößerter Ausschnitt einiger Aktionspotentiale vor dem Reiz angeschlossen. Es ist auffällig, daß diese Aktivität stark der reizinduzierten Aktivität vorheriger Versuchsreihen (vgl. Abb. 15 und Abb. 16) gleicht. Hier scheint es sich in der Tat um einen Typ von Neuronen zu handeln, der im unstimulierten Ruhezustand mit einer relativ hohen Aktivitätsrate feuert. Während das in Abb. 19 beschriebene Neuron nach der initialen Hemmphase noch daran anschließend multiple Bursts von Aktionspotentialen aufweist, kann bei dem Neuron der Kurve von Abb. 20 a nach der Hemmung nur die ursprüngliche (Grund-) Aktivität beobachtet werden, ohne daß noch zusätzliche Entladungen auftreten würden. Inwieweit die zusätzlichen Entladungen von Neuron 19 über die gleichmäßige, wieder auftretende (Grund-) Aktivität hinausgehen, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden. Allerdings ist der mit 'b' bezeichnete Burst zu intensiv, um als nicht reizbedingt angesehen zu werden. Eventuell müßte hier auch eine Überlagerung von zwei Neuronen diskutiert werden.

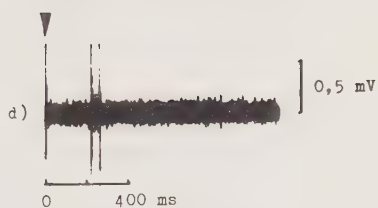
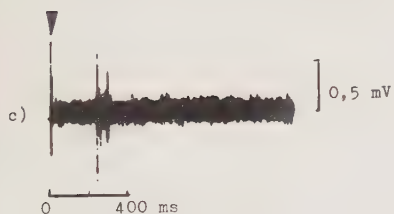
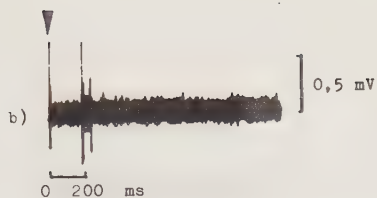
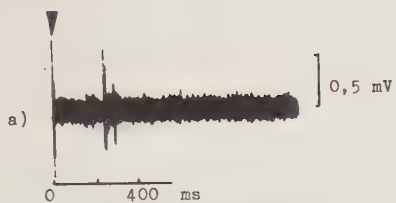


Abb. 17

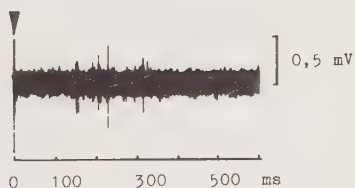
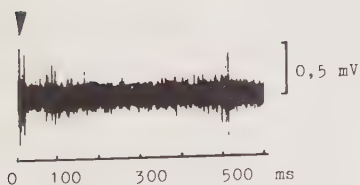


Abb. 18

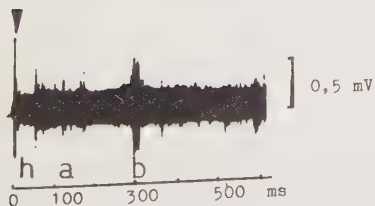


Abb. 19

Abb. 18 bis 19: Vergleichende Gegenüberstellung von VPL-Neuronen mit verschiedenen Aktivitäts- und Hemmzonen.

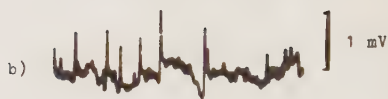
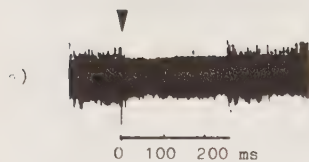


Abb. 20

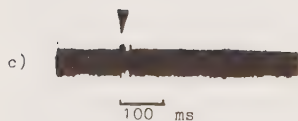
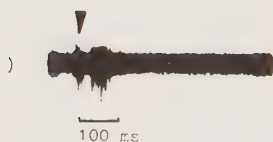


Abb. 21

Abb. 20: VPL-Neurone, die auf Reizung mit Hemmung der ursprünglichen Aktivität (20 b) reagieren.

Abb. 21: Ableitungen aus VPM (Hemmungserscheinungen teilweise etwas verwischt).

Die Suche nach Neuronenverbänden im Kerngebiet VPM mit ähnlichen Eigenschaften ergab weniger charakteristische Bilder. In Abb. 21 sind die diesbezüglichen Ergebnisse aufgeführt. Sie lassen sich aber in dieser Darstellungsform wegen zwar identifizierbarer, aber sehr kurzer Hemmzonen, und in Abb. 21 a wegen zusätzlich auftretender unspezifischer Aktivität (diese könnte sich eventuell von einem zweiten Neuron her Überlagert haben) nur unzureichend interpretieren, und seien hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Dagegen gibt die Schreiberaufzeichnung solcher Neuronen aus VPL eindeutig Aufschluß über deren Verhalten. Nachdem vor dem Reizeinbruch (Abb. 22 a) eine mittlere Aktivität registriert werden kann, bricht diese mit dem Reiz abrupt ab. Diese Hemmung kann bis zu 900 ms, wie in diesem Fall, bestehen bleiben, ehe wieder rege Entladungen in Gang kommen. Die Kurven 22 b und 22 c weisen kürzere Hemmzonen mit darauf nachfolgenden periodischen Entladungen auf. Die Abb. 19, Abb. 20 und Abb. 22 zeigen, daß die Dauer der Hemmung bei ja konstanten Reizparametern recht unterschiedlich sein kann. Es konnte aber nachgewiesen werden, daß sie für jedes einzelne Neuron gleichbleibend ist. Somit scheinen sich die Neuronen, die auf einen Reiz mit einer Aktivitätshemmung reagieren, innerhalb dieser Gruppe noch zusätzlich durch unterschiedlich lange Hemmphasen zu unterscheiden.

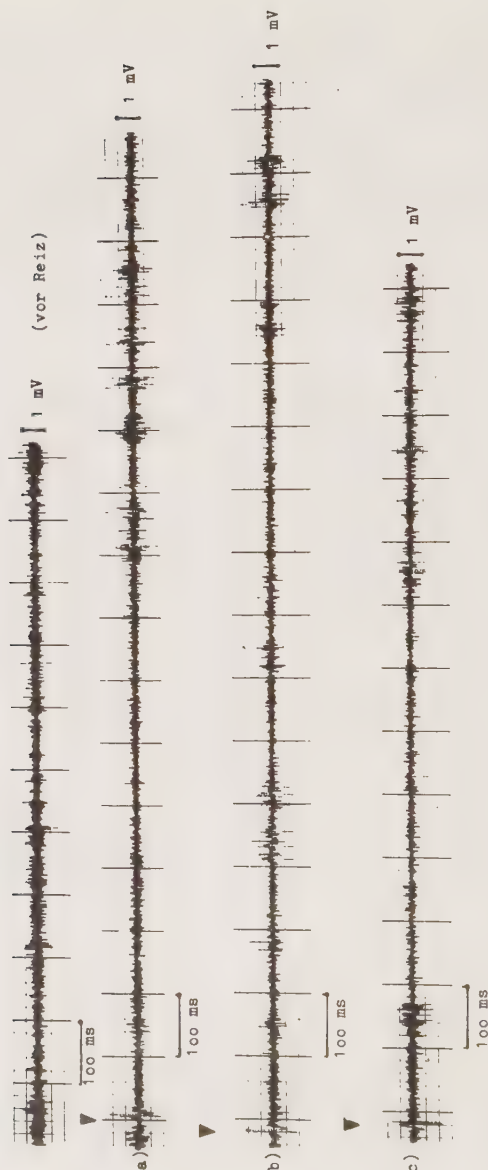


Abb. 22

Abb. 22: Schreiberdarstellung von VPL-Neuronen, die auf den Reiz mit in der Regel sehr langen Hemmphasen (bis 900 ms in Abb. 22 a) reagieren. Die erste Zeile der Abb. 22 a stellt die Aktivität vor dem Reiz dar.

Diskussion

Die vorstehend beschriebenen Ergebnisse der Mikroelektrodenuntersuchungen in den schmerzverarbeitenden Zentren des Thalamus wurden unter einheitlichen, aufgrund von Vorversuchen als optimal angesehenen Reizparametern durchgeführt. Dies erschien bezüglich der Intention dieser Arbeit zur Lokalisation von Reizantwortssystemen sinnvoll.

Dennoch bedarf das Problem der Reizabstufung der besonderen Erwähnung. Der kleine Bereich der versuchstechnisch optimalen Reizintensität ergibt sich aus der Physiologie des Schmerzsinnes. Ausschließlich beim Schmerzsinne liegen die Schwellenreizstärke und die Maximalreizstärke nur um wenige Unterschiedsstufen (maximal 10 bis 14 dB) auseinander - mit sehr großer Steilheit der Intensitätsfunktion (18, 19). Dagegen beträgt bei anderen Sinnesqualitäten der dynamische Bereich 40 bis 50 dB. So wird erkenntlich, daß die Versuche zur Reizabstufung im Hinblick auf die thalamischen Antworten bei den Narkosepräparaten keine evidente Änderung der Reizantworten erkennen lassen. (Die Reizeinrichtung läßt Reizabstufungen in Schritten von 10 dB zu.) SHIGENAGA et al. (37) haben gezeigt, daß die durchschnittliche Anzahl von Spikes je Antwort unabhängig von der Intensität des Stimulus ist. Werden Reizantworten unter dem Aspekt der Latenzzeit analysiert, so sind lange oder kurze Werte einerseits, und lange und kurze Werte andererseits zu nennen. Speziell für die Kerne VPL und VPM sind die langen Latenzen (Abb. 5, 7, 8, 9) bisher nicht ausdrücklich beschrieben. Nun ist es fraglich, ob durch die Bedingungen der Narkose in

besonderen Fällen die Latenzzeit zunehmen kann; dies scheint hier aber primär unwahrscheinlich zu sein, obwohl ein pharmakologischer Einfluß diskutiert werden muß. Da aber, wie die Erfahrung zeigt, während der Narkose die Rate der spontanen Aktivität sehr stark sinkt, kann durchaus angenommen werden, daß bei dieser Erscheinungsform von Antwortmustern neuronale Impulse, die zeitlich früh, d. h. zwischen dem Reizeinbruch und dem Hauptburst mit kleiner Amplitude erfolgen, in ihrer Ausprägung unterdrückt werden, sodaß diese Formationen entsprechend der Abb. 11 anzusehen wären. (Vgl. Kapitel: "Bemerkungen zur Barbituratnarkose"). Genauere Resultate zu dieser spekulativen Fragestellung werden die Untersuchungen der Reizantwort in Abhängigkeit von der pharmakologischen Beeinflussung des Versuchstieres von THÜRAUF (41, in Vorbereitung) ergeben. Vergleichbare Latenzen in der Größenordnung von 200 ms wurden von NYQUIST und GREENHOOT (29) in der *Formatio reticularis* bei der Katze beschrieben, und mit Werten von Neuronen aus dem *Centrum medianum* als vergleichbar erachtet, das in der Tat die längsten Latenzzeiten aufwies (Vgl. Abb. 8 a).

Aufgrund des wiederholten Auftretens von Neuronen mit Latenzzeiten in der Größenordnung von 100 bis 200 ms während verschiedener Versuche und einzelner, voneinander unabhängigen Versuchsreihen, sind diese Antwortmuster unter den gegebenen Versuchsbedingungen als charakteristisch für die Schmerzintegration anzusehen. Dem elektrischen Schmerz vergleichbare Situationen werden durch Hitze-stimulation geschaffen, da ja auch die thermosensiblen Afferenzen in den Vorderseitensträngen nach kranial geleitet werden.

Die Untersuchungen von BRINKUS und ZIMMERMANN (4) bezüglich der Korrelation neuronaler Aktivität und Fluchtverhaltens der Versuchstiere bringen teilweise ebenfalls lange Latenzen, die allerdings nur mit einem Vorbehalt vergleichbar sind: In die Gesamtlatenzzeit im Thalamus geht noch zusätzlich die Totzeit bis zum reizbedingten Ansprechen des peripheren Rezeptors ein. ISHIJIMA et al. (15) beschrieben beim Vergleich von spezifischen und nichtspezifischen Thalamuskernen einen Antworttyp mit einer Latenzzeit von etwa 50 ms und etwa 100 ms Dauer für unspezifische Kerne. Zusätzlich wird noch eine Anästhesieabhängigkeit der Potentiale angegeben. Diese Fakten unterstreichen die oben als charakteristisch bezeichneten Ergebnisse.

Noch längere Latenzzeiten können nur noch von Neuronen im Centrum medianum registriert werden. Diese Einheiten, dokumentiert durch die Abb. 8 a, hoben sich in den akuten Versuchen deutlich von allen übrigen ab. In früheren Versuchen im Centrum medianum (ISHIJIMA, 15) bei der peripheren C-Faserstimulation konnten sogar außerordentliche Extremwerte von Latenzzeiten bis zu 2000 ms festgestellt werden. Das Phänomen unerwartet langer Latenzzeiten hat im Bereich der pathologischen Neurologie Bedeutung. Bei Polymyopathien sind die Latenzzeiten der Muskelerregung stark verlängert.

Die neuronalen Einheiten mit sehr kurzen Latenzen (Abb. 11, 12) zeichnen die meisten zentralen Verarbeitungsmechanismen, wie z.B. auch Reflexbögen, aus (8, 15, 23, 37, 48). Diese schnellen neuronalen Verbindungen werden im allgemeinen als monosynaptisch

angesehen (15). Die Unterschiede der Leitungsgeschwindigkeit sind zudem noch eine Funktion des Nervenfasertyps. Schmerzafferenzen werden von A Delta 2- und C-Fasern geleitet (ZOTTERMANN, 49). So soll sich diese Duplizität der Schmerzleitung auch in einer Duplizität der zentralen Verschaltung äußern. Die schneller leitenden A Delta - Fasern enden aufsteigend auf der lateralen Seite der Medulla direkt im spezifischen sensorischen System des Thalamus, während die langsamen Fasern erst über Umschaltungen im Hirnstamm und in der Formatio reticularis (29) den Thalamus erreichen (15). Da im spezifischen sensorischen System, respektive in VPL und VPM, sowohl frühe als auch späte Antworten nachgewiesen werden konnten, müssen fakultative Zwischenverbindungen, etwa in der Art von Afferenzkopien, zwischen den beiden aufsteigenden afferenten Systemen diskutiert werden. Die Annahme solcher Sekundärverbindungen hat durchaus ihre Berechtigung: NOORDENBOOS (28) nimmt im anterolateralen Quadranten multisynaptische Kurzfasersysteme in Form einer Wabenstruktur an, die das Bild des konventionellen "Tractus", mit dem ja assoziativ Ursprung und Endpunkt verbunden werden, was ja bezüglich des Endpunktes im Fall des Tractus spinothalamicus nicht zutrifft, modifizieren. Die Leitungsgeschwindigkeit stellt in erster Linie eine Funktion des Faserdurchmessers dar. Unterschiede in der Funktion manifestieren sich durch Unterschiede in der Leitungsgeschwindigkeit (28). HASSLER (12) hat versucht, die Funktion der unterschiedlichen Kerngruppen zu differenzieren. Eine weitere beachtenswerte Gruppe von Neuronen manifestiert sich durch multiple oder periodisch auftretende Bursts. Die Abb. 11 und Abb. 12 zeigen deutlich, daß zwischen einer heftigen Entladungssalve einer einzelnen Zelle, die sicher von der Tiefe der verabreichten Narkose abhängig ist, und einer speziellen Konfiguration der

Spikes unterschieden werden kann. Die in Abb. 13 mit 'a' bezeichnete erste Aktivität kann als ein schnelles Ansprechen auf den taktilen Reiz, die Aktivität 'b' nach etwa 200 ms als die eigentliche Schmerzantwort interpretiert werden. Will man beide Gruppen als Schmerzaktivität ansehen, so müssen die Spikes der Gruppe 'b' im Sinne einer rekurrenten Information aus dem Kortex gewertet werden, da sie dort auch schon nach 50 ms registriert werden kann. Beide Erklärungen sollen einander nicht ausschließen, sondern gemeinsam das Phänomen der Zweierperiodik deuten. Ob dies nur der Ausdruck einer graduell abweichenden Variante der in Abb. 14 dargestellten Kurve ist, oder eine eigene Neuronenkatgorie bedingt, kann hier nicht mit letzter Sicherheit entschieden werden.

Die Spike-Gruppen in Abb. 14 repräsentieren eindeutig die beiden bekannten Schmerzqualitäten: Epikritisch und protopathisch. Die frühe Aktivität, die sich fast unmittelbar an den Reiz mit einer Latenz von maximal 10 ms anschließt, kennzeichnet die durch die schnellleitenden Nerven der A Delta 2 - Fraktion geleitete epikritische Sensibilität, während sich die Tiefensensibilität mit einem deutlichen Abstand bis zu 900 ms nach dem Reiz abbildet. Hier tritt die Duplizität der Schmerzerregungsleitung am deutlichsten hervor (12). Dem "ersten" (schnellen) Schmerz und dem "zweiten" (langsamen) Schmerz kommen auch in der körperlichen Funktion verschiedene Aufgaben zu. Während der schnelle Schmerz der (Abwehr-) Motorik zugeordnet ist, die möglichst rasch aktiviert werden muß, ist der langsame Schmerz für die Auslösung der vegetativen Funktionen verantwortlich. Diese Ableitungen wurden alle im Kerngebiet VPL vorgenommen; vergleichbare

Potentialsalven nach zugleich langer und kurzer Latenz werden von NYQUIST und GREENHOOT (29) für die *Formatio reticularis* angegeben. Größenordnungsmäßig liegt dort die kurze Latenzzeit bei etwa 30 ms, die lange bei 350 ms bis 400 ms. Diese Werte sind mit denen von VPL-Neuronen abgeleiteten Potentialen in hohem Maß konkordant. Somit muß angenommen werden, daß im Mittelhirn eine Kopie der Schmerzinformation vorliegt, da auch alle übrigen im Thalamus gemessenen Parameter auffällig denen des Mittelhirns gleichen. Damit kommt der *Formatio reticularis* nicht nur eine Kontrollfunktion bezüglich des afferenten Zustroms auf segmentaler Ebene durch absteigende Impulse zu, sondern sie modifiziert auch gleichzeitig die Erregbarkeit der Hirnrinde (STRUPPLER, 25, 38, 39). Nach der phylogenetischen Differenzierung von STRUPPLER (38) sind die A Delta-Afferenzen dem neospinothalamischen Trakt, die affektbetonten C-Afferenzen dem paläospinothalamischen Trakt zugeordnet. So ist es letztlich eine notwendige Konsequenz, daß im Thalamus verschiedene Neuronengruppen mit unterschiedlichen Antworteigenschaften lokalisiert sind.

Der Nachweis der beiden Schmerzbahnen gelingt durch eine selektive Nervenblockade (35). Hierbei fällt auf, daß die Schwelle für C-Fasern über der Schwelle der A Delta-Fasern liegt. (VYKLICKY, 43).

Durch den Beweis der beiden faserabhängigen Schmerzqualitäten bei der Zahnreizung, kann neben der bekannten Existenz von A Delta-Fasern in den Zahnafferenzen, die ausschließlich für die Schmerzübermittlung als zuständig angesehen werden (SHIGENAGA et al., 37), auch die Existenz von C-Fasern und deren Funktion in der Schmerzleitung, die von VYKLICKY und KELLER (43) in

Frage gestellt wird, konstatiert werden.

Eine weitere Abteilung von Neuronen reagierte schließlich auf den Reiz mit einer Unterdrückung der im Ruhezustand registrierten und z.T. recht heftigen Aktivität (Abb. 19 bis Abb. 22). Diese Neuronen konnten parallel zu allen vorstehend beschriebenen Typen im Kerngebiet VPL lokalisiert werden. Die Dauer der Hemmphase war insgesamt mit Werten von etwa 50 ms (Abb. 19) bis ungefähr 900 ms (Abb. 22 a) sehr variabel, jedoch für jedes spezielle Neuron konstant. Ob in Kurve 19 die Hemmung in der Tat nur 50 ms lange anhält, ist fraglich, denn die Bursts 'a' und 'b' könnten - von einem sehr nahe benachbarten Neuron stammend - mit den Eigenschaften der in Abb. 13 beschriebenen Zelle eine primär längere Hemmungsphase überlagern.

Der Mechanismus, der für diese Hemmung ursächlich ist, ist noch nicht vollständig geklärt; es hat sich jedoch für die moderne Schmerztherapie als wichtig erwiesen, daß das neospinothalamische System über den Erregungskreis: VPL - sensomotorischer Kortex - Nucleus caudatus eine hemmende Wirkung auf Schmerzfunktionen ausübt (STRUPPLER / HIEDL, 38). Solche Hemmneuronen wurden auch von SACK und HANDWERKER (33) im Mittelhirn bei Schmerzreizung beobachtet. SANDERS et al. (34) konnten im Zentralen Grau der Ratte aufgrund unterschiedlicher Dauer der Hemmung A-Faser- und C-Faser-Stimulation unterscheiden, wobei die Hemmung bei C-Faserreizung mit durchschnittlich 300 ms um den Faktor 3 größer war als bei den anderen Fasertypen.

An diesen Hemmungsprozessen scheint vor allem das Mittelhirn maßgeblich beteiligt zu sein, was vornehmlich der *Formatio reticularis* zugeschrieben wird (47). So weisen

auch die Ergebnisse von LEBLANC et al. (23) aus dem Gebiet der Medulla oblongata auf dieses Faktum hin. Da nun auch diese Eigenschaften im Thalamus nachgewiesen werden konnten, wird deutlich, wie sehr dieses Kerngebiet im Mittelpunkt der Schmerzverarbeitung steht. Diese Hemmphänomene können zumindest partiell die Erklärung für die therapeutischen Erfolge bei transkutaner Nervenstimulation, Akupunktur oder Anwendung von Vibration oder Massage sein (ZIMMERMANN, 47). Auffällig ist, daß diese Hemmung sofort unmittelbar nach dem Reiz auftritt und keine größeren Verzögerungen erkennen läßt. Ebenso abrupt kehrt dann auch nach der entsprechenden Zeit die initiale Aktivität wieder. (Vgl. Abb. 20). Die Kurven 22 b und 22 c zeigen im Prinzip dieselbe Eigenschaft, nur ist die Ruhezone durch teilweise schwache Impulse unterbrochen, sei es durch unvollständige Hemmung, sei es durch Überlagerung einer benachbarten Zelle.

Da diese reizbedingten Hemmungen auch bei Untersuchungen im akustischen System nachgewiesen werden konnten (KALLERT, 16), und dort vorallem bei narkotisierten Versuchstieren häufiger auftraten, ist mit Sicherheit anzunehmen, daß diese Eigenheit von der Bedingung der Narkose beeinflusst wird, bzw. für entsprechend prädestinierte Neuronen eine mittelbare Korrelation zwischen Narkose und Hemmungsverhalten besteht.

Der Kern VPL ist ein spezifischer Projektionskern, der direkte Verbindungen zum sensomotorischen Kortex besitzt. VPL und Hirnrinde zeichnen sich durch eine somatotopische Anordnung ihrer Neurone aus, was auf eine vorwiegend sensorische diskriminative Funktion hindeutet (HASSLER, 11, 12). Somit ist auch der Ver-

gleich von thalamischen Potentialen mit "evozierten" Potentialen bedingt zulässig. Als kortikale Reizantworten treten im allgemeinen biphasische Potentialschwankungen auf, deren Latenzbereich mit 130 ms bis 160 ms bei thermischen Reizen (CARMON et al., 7), bzw. mit um 20 ms (VAN HASSEL et al., 10), bzw. mit 5ms bis 28 ms bei Zahnreizung (ANDERSSON et al., 1) angegeben wird.

Amplitudenänderungen bei konstanter Reizstärke werden im Zusammenhang mit der allgemeinen Aufmerksamkeit und der Habituation gesehen (PFURTSCHELLER, 31). Die Latenz und Dauer der durch Aktivierung des Tractus spinothalamicus erzeugten kortikalen Potentiale ist geringer, als die in den sensorischen Kernen des Thalamus (ISHIJIMA und SAND, 15), was wiederum auf direkte Bahnen zum Kortex hinweist. Die Versuche über kortikale Potentiale von ANDERSSON et al. (1) und VYKLYCKY (43) et al. ergaben bezüglich der Projektionsorte für die Zahnafferenzen, die nur der Schmerzübermittlung dienen sollen (BROOKHART, 5), bilaterale Lokalisation. (Gyrus postcentralis und Gyrus coronalis).

Durch die Ergebnisse der Mikroelektrodenuntersuchungen im Thalamus wird deutlich, welch umfassende Integrationsrolle die thalamischen Kerne, insbesondere das spezifische sensorische System, zwischen den Zentren des Hirnstammes und der Rinde für die aus der Peripherie ankommenden schmerzsensiblen Afferenzen, die als sehr vielfältig und parallel verschalten erachtet werden müssen, besitzt, und welch zentrale Rolle ihnen bei der Schmerzumschaltung zukommt.

Zusammenfassung

An narkotisierten Katzen, denen über Zahn-Reizelektroden elektrische Schmerzreize appliziert wurden, konnten mit Wolfram-Mikroelektroden im Thalamus schmerzverarbeitende Zentren nachgewiesen und deren Spezifitäten untersucht werden. Die exponierte und differente Stellung des Schmerzsinneres wurde unter den Stichworten: "Dynamischer Bereich der Reiz-Antwort-Intensität", "Psyche", "Narkose", "physiologische Funktionen" und "Bahnverschaltungen" diskutiert und eine allgemeine Einordnung versucht.

In den Kernen VPL (Nucleus ventralis posterolateralis), VPM (Nucleus ventralis posteromedialis) und CM (Nucleus medialis centralis) konnten vielfältige Erscheinungsformen der Aktivität von Neuronen mit vermutlich multiplen interzellulären Verbindungen lokalisiert werden. Immer wiederkehrende und reproduzierbare Reizantworten in definierten Regionen waren charakterisiert durch:

- Lange Latenzzeiten
- Kurze Latenzzeiten
- Multiple Bursts
- Multiple Bursts in periodischer Anordnung
- Differenzierbarkeit der Antwort-Aktionspotentiale in die beiden bekannten Schmerzqualitäten: Epikritisch und protopathisch
- Reizbedingte Aktivitätshemmung mehrerer Zellen

Allgemein wurde auch ein unspezifischer Einfluß der Narkose beobachtet, wie z.B. eine wesentlich niedrigere Rate von spontanen Entladungen der untersuchten Zellen. Die anatomisch-physiologischen Querverbindungen der Schmerzzentren des Thalamus zu anderen Regionen des ZNS, die als sehr ausgeprägt und als ubiquitär vorhanden angesehen werden müssen, wurden in einer abschließenden Betrachtung diskutiert.

Anhang

Die Positionsangaben zur Elektrodenlokalisation und die topographische Beziehung der untersuchten schmerzverarbeitenden Thalamuskern untereinander demonstrieren graphische Schnittdarstellungen des Katzenshirns (Abb. 23 und Abb. 24; stereotaktischer Atlas, 26). Die Bezeichnung der betreffenden Kerngebiete entspricht der im Text verwendeten Nomenklatur. Die Abb. 23 und die Abb. 24 zeigen Frontalschnitte durch das Katzenshirn im Abstand von jeweils sieben bzw. neun Millimetern vor der horizontalen Nullachse. Die eingezeichneten Marken in den als schmerzaktiv erkannten Regionen stellen, unter der Berücksichtigung der Streubreite bei wiederholten Versuchen, den Elektrodeneinstich dar.



Abb. 23 Frontalschnitt durch das Katzengehirn sieben Millimeter vor der Bezugsachse, die durch die Gerade durch die Pori acustici externi gebildet wird.

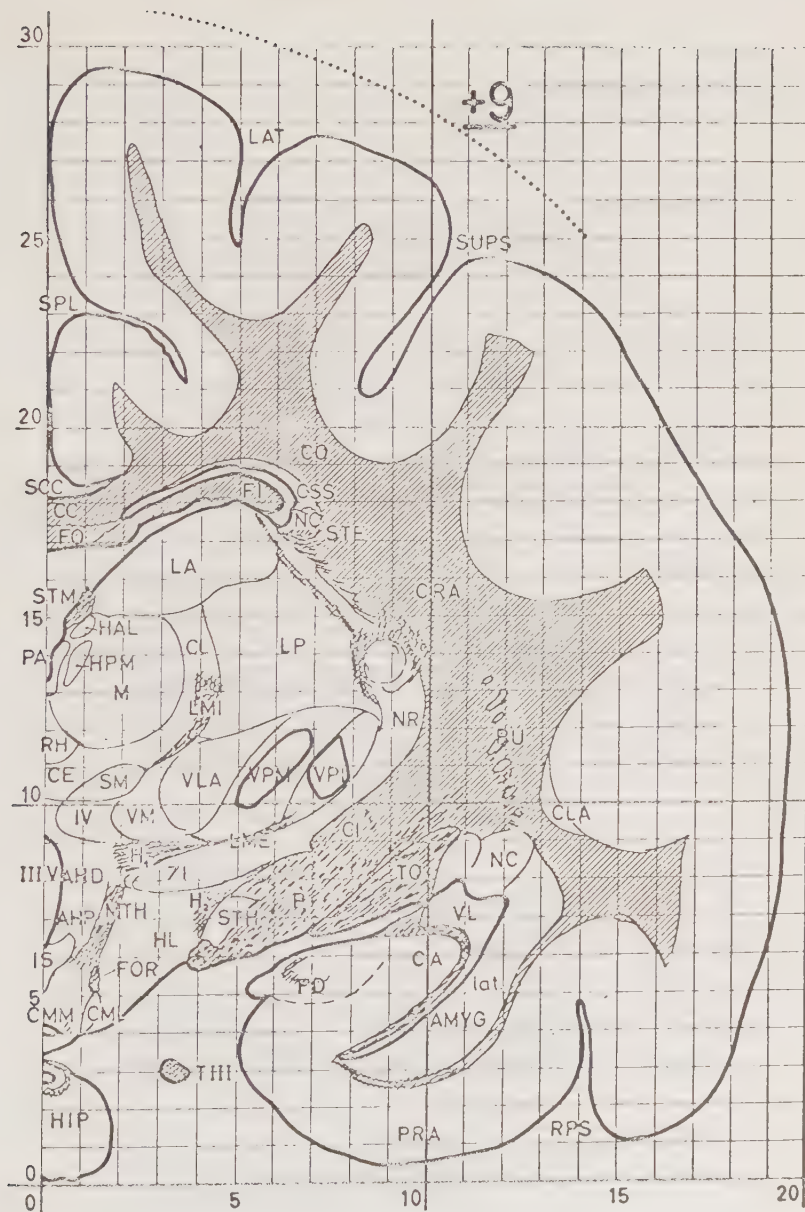


Abb. 24 Frontalschnitt durch das Katzensgehirn neun Millimeter vor der Bezugsachse, die durch die Gerade durch die Pori acustici externi gebildet wird.

Literaturverzeichnis

- 1.) Andersson, S.A., Keller, O. and Vyklíček:
Cortical activity evoked from tooth
pulp afferents.
Brain Research 50, 473-475 (1973)
- 2.) Beecher, H.K.:
The measurement of pain.
Pharmacol. Rev. 9, 59 (1957)
- 3.) Blasius, W.:
Wesen, Geschichte und Behandlung des
menschlichen Schmerzes.
Deutsches Ärzteblatt Nr. 37-39 (Sept. 1978)
- 4.) Brinkhus, H.B., Zimmermann, M.:
Single unit recording from the thalamus
of unrestrained wake cats during a
nocifensive reaction to skin heating.
Deutsche Physiologische Gesellschaft,
Abstracts of the 50th meeting,
October 3-6, 1978, 208, Göttingen
- 5.) Brookhart, M., Livingston, K. and Haugen, P.:
Functional characteristics of afferent
fibers from tooth pulp of cat.
J. Neurophysiol. 16, 634-642 (1953)
- 6.) Calma, I.:
Observation of the activity of the
posterior group of nuclei of the thalamus.
J. Physiol. 172, 47p (1964)
- 7.) Carmon, A., Mor, J., Goldberg, J.:
Evoked cerebral responses to noxious
thermal stimuli in humans.
Exp. Brain Res. 25, 103-107 (1976)
- 8.) Casey, K.L.:
Unit analysis of nociceptive mechanisms
in the thalamus of the awake squirrel monkey.
J. Neurophysiol. 29, 727-750 (1966)

- 9.) Dundee, J.W. and Loan, W.B.:
Die Bewertung des Schmerzes.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A. Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart 105-120 (1972)
- 10.) Van Hassel, H.J., Bidenbach, M.A. and Brown, A.C.:
Cortical potentials evoked by tooth pulp
stimulation in Rhesus monkeys.
Archs. oral. Biol. 17 pp, 1059-1066 (1972)
- 11.) Hassler, R.:
Die zentralen Systeme des Schmerzes.
Acta Neurochir. 8, 353-423 (1960)
- 12.) Hassler, R.:
Über die Zweiteilung der Schmerzleitung in
die Systeme der Schmerzempfindung und des
Schmerzgefühls.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 13.) Van Hees, J.:
Human C-fiber input during painful and non-
painful skin stimulation with radiant heat.
Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 1
Ed. by J.J. Bonica and D. Albe-Fessard
Raven Press New York 1976
- 14.) Hopf, H.C.:
Anatomische und physiologische Aspekte
des Schmerzes.
Chirurg 44, 245-249 (1973)
- 15.) Ishijima, B. and Sano, K.:
Responses of specific and nonspecific thalamic
nuclei to the selective A- and C-fiber
stimulation and their interactions in the
cats brain.
Neurologia Medico Chirurgia 11, 84-100 (1971)
- 16.) Kallert, S.:
Telemetrische Mikroelektrodenuntersuchungen
am Corpus geniculatum mediale der wachen Katze
Habilitation 1974 Erlangen

- 17.) Keidel, W.D.:
Ist Schmerz meßbar ?
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 18.) Keidel, W.D.:
Intermodale Spezifität elektrophysiologischer
Reizkorrelate.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 19.) Keidel, W.D.:
Über die Natur des Schmerzes.
Festvortrag anlässlich der Jahresversammlung der
Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde in Nürnberg am 5. 10. 1978
- 20.) Kerr, D.I.B., Haugen, F.P. and Melzack, R.:
Responses evoked in the brain stem by tooth
stimulation
Am. J. Physiol. 183, 252-258 (1955)
- 21.) Koch, E.R.:
Schmerz - Wenn der Körper Alarm schlägt, Teil I.
Bild der Wissenschaft 3, 92-100 (1978)
und
Koch, E.R.:
Schmerzfrei um jeden Preis, Teil II.
Bild der Wissenschaft 4, 120-128 (1978)
- 22.) Kroha, W.:
Methode zur reversiblen Kälteblockade der
Gehöririnde an der wachen und pharmakologisch
unbeeinflussten Katze.
Dissertation (in Vorbereitung) Erlangen 1979
- 23.) LeBlanc, H.J. and Gatipon, G.B.
Single neuron activity in the medulla
oblongata of decerebrate cats in response to
peripheral painful stimulation.
Chicago Surgical Forum 23, 424-425 (1972)

- 24.) Magoun, H.W. and McKinley, W.A.:
The termination of ascending trigeminal and
spinal tracts in the thalamus of the cat.
Am. J. Physiol. 137, 409-416 (1942)
- 25.) Mehler, W.R.:
Some observations on secondary ascending
afferent systems in the central nervous
system.
In: Knighton, R. S. and Dumke P.R. (eds.)
Pain
Little Brown & Co, Boston/Mass. 11-32 (1964)
- 26.) Firma E. Merck (Herausgeber):
Topographischer Hirnatlas der Katze für
experimental-physiologische Untersuchungen.
Darmstadt (1961)
- 27.) Mumford, J.M. and Newton, A.V.:
Zone of excitation when electrically
stimulation human teeth.
Archs. oral. Biol. 14, 1383-1388 (1969)
- 28.) Noordenbos, W.:
Bemerkungen über afferente Systeme im antero-
lateralen Quadranten.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 29.) Nyquist, J.K. and Greenhoot, J.H.:
A single neuron analysis of mesencephalic
reticular formation responses to high
intensity cutaneous input in cat.
Brain Research 70, 157-164 (1974)
- 30.) Perl, E.R. and Whitlock, D.G.:
Thalamic projections of spinothalamic pathways
in monkeys.
Exp. Neurol. 3, 240-255 (1961)
- 31.) Pfurtscheller, G.:
Informationsverarbeitung im Menschen: Das
Verhalten kortikaler Reizantworten bei
konstanter und variabler Reizintensität.
Acta biol. med germ. 26, 779-790 (1971)

- 32.) Poggio, G.F. and Mountcastle, V.B.:
A study of the functional contributions
of the lemniscal and spinothalamic systems
to somatic sensibility.
Johns Hopk. Hosp. Bull., 106, 266-316 (1960)
- 33.) Sack, R. and Handwerker, H.O.:
Single unit activity in the rat's midbrain
during nocifensive tail flick behavior.
Deutsche Physiologische Gesellschaft, Abstracts
of the 50th meeting,
October 3-6, 1978, Nr. 207 Göttingen
- 34.) Sanders, K.H., Klein, C.E., and Handwerker, H.O.:
Cutaneous input to dorsal raphe - and to
central grey neurones in the rat. - A comparison.
Deutsche Physiologische Gesellschaft, Abstracts
of the 50th meeting,
October 3-6, 1978, Nr. 206 Göttingen
- 35.) Schmidt, R.F.:
Grundriß der Sinnesphysiologie.
Herausgeber: R.F. Schmidt
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1973
HTB Band 136
- 36.) Shigenaga, Y. and Inoki, R.:
Effects of morphine and barbiturate on the
SI and SII potentials evoked by tooth pulp
stimulation of rats.
European Journal of Pharmacology 36, 347-353 (1976)
- 37.) Shigenaga, Y., Matano, S., Okada, K. and Sakai, A.:
The effects of tooth pulp stimulation in
the thalamus and hypothalamus of the rat.
Brain Research 63, 402-407 (1973)
- 38.) Struppler, A., Hiedl, P.:
Anatomie der schmerzleitenden und schmerz-
verarbeitenden Systeme des Menschen.
In: Schmerz und Schmerzbehandlung heute
Herausgeber: R. Frey und H.U. Gerbershagen
Gustav Fischer Verlag Stuttgart/New York (1977)

- 39.) Stüppler, A.:
Zentralnervöse Verarbeitung und efferente
Beeinflussung des Schmerzes.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 40.) Sweet, W.:
Pain
In: Handbook of Physiology, Section Neuro-
physiology 1.
Ed.: Field, J., Magoun, H.W., Hall, V.E.
Amer. Physiol. Soc. Washington D.C. 1959
- 41.) Thürauf, A.:
Schmerzkorrelierte Einzelzellaktivitäten der
Katze in verschiedenen Wachheitsstadien.
Dissertation, Erlangen (in Vorbereitung)
- 42.) Torebjörk, H.E. and Hallin, R.G.
A new method for classification of C-unit
activity in intact human skin nerves.
In: Advances in Pain Research and Therapy Vol 1
ed. by J.J. Bonica and D. Albe-Fessard
Raven Press New York 1976
- 43.) Vyklický, L., Keller, O., Brozek, G., Butkhuzi, S.M.:
Cortical potentials evoked by stimulation of
tooth pulp afferents in the cat.
Brain Research 41, 211-213 (1972)
- 44.) Vyklický, L., and Keller, O.:
Projection of tooth pulp afferents in brain
stem of cat.
In: The Somatosensory System
ed. by H.H. Kornhuber
Thieme Verlag Stuttgart 1975
- 45.) Wilsmann, K.:
Evozierte Hirnrindenpotentiale nach Schmerz-
reizen am Zahn der Katze.
Dissertation 1969 Erlangen
- 46.) Zimmermann, M.:
Peripheral and central nervous system
mechanisms of nociception.
Pain and Pain therapy
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York (1977)

47.) Zimmermann, M.:

Neurophysiology of nociception
Int. Rev. Physiol. Neurophysiol. II,
10, 179-221 (1976)
Ed. by R. Porter, Univ. Park Press Baltimore

48.) Zimmermann, M.:

Physiologische Grundlagen von Nozizeption,
Schmerz und Schmerzbehandlung.
In: Schmerz und Schmerzbehandlung heute
Herausgeber: R. Frey und H.U. Gerbershagen
Gustav Fischer Verlag Stuttgart/New York 1977

49.) Zottermann, Y.:

Schmerz und Juckreiz - Elektrophysiologische
Studien an Hautnerven.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A., Steichele, C.:
Schmerz
Thieme Verlag Stuttgart (1972)

An dieser Stelle möchte ich allen aufrichtig danken, die am Zustandekommen und Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren:

Mein Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Wolf-D. Keidel, der es mir in seinem Institut durch sein stetes Interesse großzügig und wohlwollend ermöglicht hat, meine Versuche durchzuführen.

Großen Dank schulde ich auch Herrn Prof. Dr. med. Eduard David für die Angabe des Themas, für die stets großzügige Hilfestellung und immer ausführliche Beratung bei allen Problemen, die sich während der Arbeit ergaben und die vielen fruchtbaren Impulse zur Thematik.

Weiter gilt mein Dank auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Siegfried Kallert, der mir freundlicherweise Teile seiner Apparaturen zur Verfügung gestellt hat und mir immer für versuchstechnische Fragen zur Verfügung stand.

Ebenso danke ich Herrn K. Burian für seine Unterstützung bei den erforderlichen Fotoarbeiten.

Lebenslauf

Ich wurde am 13. Januar 1956 als einziges Kind des technischen Angestellten Otto Dellermann und seiner Ehefrau Elisabeth Dellermann, geb. Schneider, in Nürnberg geboren.

Ab September 1962 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. Vier Jahre später wechselte ich dann in das Melancthon-Gymnasium, humaistisches Gymnasium, Über.

Nach 9 Schuljahren legte ich dort 1975 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1975/76 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen mit dem Studium der Medizin.

Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im Sommer 1977.

Nach insgesamt 12 Semestern beendete ich mein Studium mit Bestehen der Ärztlichen Prüfung am 27. Oktober 1981.

